<短 報>

胎児肝細胞移植のラット急性肝不全に対する影響

秦 温信 長谷 泰司 湊 正意 樟本 賢首
吉川 泰生 五十嵐 究 内野 純一*

急性肝不全の治療として、肝細胞移植が有用であるとの報告がみられるが、胎児肝細胞の効果については不明である。今回われわれは、ラットに外科的急性肝不全モデルを作成して胎児肝細胞の腹腔内移植を行い、その有効性について検討し、2, 3の知見をえたので報告する。

実験方法：1. 実験動物：体重300～350gの雄性Wistar系ラットを使用し次の2群を作成した。2群とも検査前の24時間は絶食とした。

対照群：門脈下大静脈吻合および70%肝切除+磷酸緩衝液1ml/腹腔内注入

実験群：門脈下大静脈吻合および70%肝切除+胎児肝細胞 2×10^7 個/磷酸緩衝液1ml/腹腔内注入

2. 方法：ラットに門脈下大静脈吻合および70%肝切除を行った。胎児肝細胞は妊娠18日前後のラットより無菌的に胎児を摘出し、さらに肝のみをとり出し、機械的方法にて肝細胞を分離した。さらに、この肝細胞

胞を磷酸緩衝液で 2×10^7 個/mlとなるように調整した。以下の検索を行った。①累積生存率および肝不全死亡率：術後24時間ごとに生死を確認し、累積生存率をもとめるとともに、術後24時間以内の死亡を手術死とし、24時間をこえて72時間までの死亡を肝不全死として、その死亡率を検討した。②空腹時血糖 (FBS)：Glucose C-Test (Wako) を用いた酵素法にて測定。③血中インスリン (IRI)：ダイナボット社インスリアキットにて測定。④血中グルカゴン (IRG)：第1アイソトープ社グルカゴンキットにて測定。

実験成績：①累積生存率および肝不全死亡率：累積生存率は、実験群で高い傾向にあり、第7病日では対照群で33%であったのに対し、実験群では50%であった。肝不全死亡率は、対照群で36.8%に対し、実験群で16.6%であり、実験群で有意に低下していた ($p < 0.05$) (Fig. 1)。②FBS：第1病日では、対照群 $104.8 \pm 5.6 \text{ mg/dl}$ 、実験群 $86.8 \pm 15.5 \text{ mg/dl}$ となり、

Fig. 1 Cumulative survival curve after the intraperitoneal transplantation of fetal hepatocytes (FH).

* 北海道大学医学部第1外科学教室

<受付日61年8月4日>

Fig. 2 Changes in FBS, IRI, IRG after the intra-peritoneal transplantation of fetal hepatocytes. (●—● Experimental group, ○—○ Control group)

実験群で有意に低かった($p < 0.05$). また、第3病日でも対照群 $105.5 \pm 6.4 \text{ mg/dL}$, 実験群 $92 \pm 3.2 \text{ mg/dL}$ と実験群で有意に低かった($p < 0.01$) (Fig. 2). ③ IRI: 対照群では第1病日 $46.42 \pm 18.76 \text{ mU/mL}$, 第3病日 $60.8 \pm 33.9 \text{ mU/mL}$, 第7病日 $31.55 \pm 7.6 \text{ mU/mL}$ となり、実験群では、それぞれ、 $19.92 \pm 16.4 \text{ mU/mL}$, $15.7 \pm 3.25 \text{ mU/mL}$, $13.9 \pm 2.6 \text{ mU/mL}$ であった。これらの値は、第1病日 ($p < 0.05$), 第3病日 ($p < 0.05$), 第7病日 ($p < 0.01$)とも実験群が有意に低かった (Fig. 2). ④ IRG: 対照群では、第3病日 $1219.8 \pm 499.3 \text{ pg/mL}$, 第7病日 $543.5 \pm 175.7 \text{ pg/mL}$, 実験群で

は、それぞれ、 $248.1 \pm 208.5 \text{ pg/mL}$, $215.2 \pm 98.9 \text{ pg/mL}$ となり、第3病日 ($p < 0.01$), および第7病日 ($p < 0.05$)では、実験群で有意に低値であった (Fig. 2).

考察ならびに結語: 薬物性急性肝不全モデルに対する成熟肝細胞移植の有用性については、種々の報告がされている。しかしこのようなモデルにおいては、単に移植された肝細胞による薬物の不活化による効果である可能性がある。そこで、協同研究者である Minato らは、外科的急性肝不全モデルを作成し、これに対する成熟肝細胞移植の有用性を報告している。われわれもこの方法に準じ、門脈下大静脈吻合に70%肝切除を行った外科的急性肝不全モデルを作成し、胎児肝細胞を腹腔内に移植して、肝不全に対する有効性について検討したが、累積生存率および肝不全死亡率よりその有効性は明らかである。高度肝障害においては、耐糖能が低下し、血糖値の上昇、血中インスリン値、血中グルカゴン値の上昇がみられ、障害度のある程度反映するとされているが、われわれの検討では、胎児肝細胞移植群では対照群に比べていずれも低値に推移していた。

したがって、実験的な段階ではあるが、胎児肝細胞においてもその腹腔内移植が外科的急性肝不全に対して、なんらかの肝補助の意義を有することを示している。

索引用語: 急性肝不全, 胎児肝細胞, 腹腔内移植
文 献

- 1) Sommer BG, et al: Transplant. Proc. 12: 578—584, 1979
- 2) Sutherland DER, et al: Surger. 82: 124—132, 1977
- 3) Minato M, et al: Eur Surg Res. 14: 185—192, 1982
- 4) Johnson DG, et al: Lancet. 1: 10—13, 1977.
- 5) Marco J, et al: New Eng J Med. 289: 1107—1110, 1973

Fetal hepatocytes transplantation for treatment of acute hepatic failure

Yoshinobu HATA, Taiji HASE, Masaaki MINATO, Kenju KUSUMOTO, Yasuo YOSHIKAWA, Motomu IGARASHI and Junichi UCHINO

First Department of Surgery, Hokkaido university School of Medicine (Hokkaido)